



> SALAMANCA

El porqué del coronavirus persistente

Investigadores salmantinos identifican que la respuesta autoinmune de la COVID-19 puede ser una de las causas de esta infección. Por **E. Lera**

Es una de las caras más intrigantes y de mayor impacto del coronavirus. ¿Por qué? Millones de personas siguen sufriendo las consecuencias de la infección a pesar de haberla superado. Los síntomas más comunes incluyen dificultad para respirar, fatiga y disfunción cognitiva. Una lista que no está cerrada porque cada día aparecen nuevos. Dar en la diana de esta enfermedad que todavía sigue avanzando rodeada de un halo de desconocimiento es clave para conocer por qué continúa descargando su fuerza a pesar de estar superada.

En este punto, un equipo multidisciplinar salmantino ha identificado que la respuesta autoinmune del coronavirus puede ser una de las causas de la COVID-19 persistente. En concreto, este trabajo se centra en el análisis sistemático y pormenorizado de la respuesta humoral inmune en la infección por SARS-CoV-2 mediante una nueva metodología proteómica de base nanotecnológica.

«Con esta novedosa plataforma se evalúa de manera simultánea la respuesta inmune innata y la respuesta específica en el suero/plasma de cada paciente, facilitando la identificación de factores pronóstico tanto de evolución de la enfermedad como de persistencia a lo largo del tiempo», explica el investigador Manuel Fuentes García, quien añade que ahora ya se sabe que esta patología infecciosa pre-

senta características multifactoriales y cursa con diferencias –desde individuos asintomáticos hasta individuos que presentan fallos multisistémicos–. Por tanto, es necesario conocer aspectos clave para el pronóstico que aporten valor añadido tanto en evitar la propagación como una terapia efectiva y una resolución sin secuelas del proceso infeccioso.

En este trabajo se aborda la caracterización sistemática y exhaustiva de perfiles proteicos diferenciales en suero/plasma para conocer mejor la enfermedad desde el punto de vista de la respuesta inmune; la determinación de biomarcadores útiles en la predicción del daño tisular, si ha existido la resolución con secuelas de patología; y el perfil antigénico de SARS-CoV-2 para correlacionarlo con la evolución de la respuesta inmune.

En este sentido, plantean en una única plataforma mediante una metodología nanotecnológica proteínas implicadas en la respuesta inmune, biomoléculas víricas y proteínas relacionadas con el daño tisular; para tener una imagen lo más detallada y global posible de cómo transcurre la infección en cada individuo; con la meta de determinar dianas terapéuticas, la aparición del distrés respiratorio y las secuelas derivadas por el daño pulmonar agudo.

El proyecto, en su opinión, pre-



Equipo salmantino que se encuentra detrás del proyecto de la COVID-19. ENRIQUE CARRASCAL

senta un alto número de ventajas que facilitan la visión global de la enfermedad desde la integración secuencial y multiparamétrica de los diferentes estadios o situaciones clínicas en las que cursa. De esta manera, agrega, es posible definir biomarcadores de riesgo desde la caracterización de la inmunidad existente e inmunodeficiencia; biomarcadores de la progresión y severidad desde la caracterización pormenorizada de la inflamación y la inmunidad innata, a su vez, combinado con la identificación de nuevas dianas o tratamientos antiinflamatorios, y la evaluación de la inmunidad humoral para su correlación con la recuperación o la persistencia en la cronificación o la aparición de secuelas.

Y, por último, comenta el investi-

gador, facilitar la correlación entre la protección natural (aquellos que han superado satisfactoriamente la infección) y la protección vacunal (aquellos vacunados con la misma o diferentes vacunas), con el objetivo de determinar biomarcadores de respuesta terapéutica y también facilitar diferentes estrategias de vacunación o intervenciones de tratamiento. Además, tal y como señala Manuel Fuentes García, el desarrollo tecnológico es innovador y presenta «una ventaja inestimable», que es el análisis masivo con una mínima cantidad de muestra. De hecho, están trabajando en el *big data* para establecer un algoritmo que facilite el diagnóstico, pronóstico y evolución de la enfermedad.

Es un proyecto multidisciplinar desde su concepción (aunando in-

munología, nanotecnología y proteómica) a cómo se está desarrollando, ya que aglutina desde clínicos (asistenciales e investigadores) hasta científicos de áreas muy diversas (químicos, matemáticos, biólogos, farmacéuticos, bioinformáticos, biotecnólogos, bioestadísticos, ingenieros...) con múltiples puntos de vista, pero con una alta capacidad de integración de información multi-ómica; la cual es necesaria para el abordaje multiparamétrico de esta patología.

Gran parte de la capacidad innovadora, indica, reside en el diseño y desarrollo de microarrays de proteínas; los cuales permiten el análisis simultáneo de cientos de proteínas con la mínima cantidad de muestra biológica, rápido y con una alta sensibilidad; es decir, han dise-



ñado una metodología multiparamétrica que ofrece la posibilidad de analizar a la vez el proteoma vírico (diseccionando a nivel peptídico y con resolución de aminoácido único) junto con el mapa molecular de las proteínas séricas de la respuesta inmune.

De esta manera, es posible determinar biomarcadores en diferentes puntos críticos de la enfermedad y su evolución; tales como la inmunidad preexistente previa a la infección, la respuesta humoral innata y adaptativa en la infección, la correlación con recuperación y la persistencia/cronificación de secuelas y, además, con la respuesta humoral potenciada mediante vacunación. De esta forma, también se puede aportar conocimiento para nuevos tratamientos, biomarcadores de

progresión-severidad y correlación entre la protección natural y la protección inducida por vacunación.

La innovación de la investigación, insiste, reside en la combinación de nanotecnología y proteómica funcional, produciendo la miniaturización de cientos o miles de inmunoensayos organizados al mínimo detalle, gracias al diseño de un array a través del cual se inmoviliza de forma controlada, ordenada y orientada de proteínas/péptidos víricos, proteínas humanas recombinantes y anticuerpos implicados en la respuesta inmune a la infección.

«Esta integración de ambos proteomas en escala nanométrica permite la miniaturización de los ensayos que emplean cantidades mínimas de muestra (1-10 μ L); alcanzando así muy rápidamente la

evaluación de miles de inmunoensayos (ELISA) para un único paciente y además en diferentes momentos de la enfermedad COVID-19. En su conjunto, estaríamos ante una plataforma de medicina personalizada y de precisión en esta grave enfermedad y de la falta de resolución satisfactoria que produce la persistencia del proceso infeccioso», sostiene Manuel Fuentes García.

El proyecto se inició en julio de 2020 tras solicitar financiación a finales de marzo de ese mismo año en la convocatoria extraordinaria, que lanzó el Instituto de Investigación Carlos III. Fue a finales de 2020, cuando recibieron la notificación de que la Junta de Castilla y León se comprometía a su financiación teniendo como referencia la excelente evaluación científica que había recibido a nivel nacional. Desde octubre del año pasado este equipo salmantino forma parte de la iniciativa PTI Salud Global, coordinada por Iñaki Comas y Margarita del Val, que les están apoyando para continuar con la investigación en este ámbito.

Preguntado por los planes de futuro, Manuel Fuentes García parafrasea a un joven investigador del equipo que dijo: «El presente es como ayer y el futuro no es lo que era». Con esa oración resume «la incertidumbre y la complejidad» de los tiempos que estamos viviendo. «Desde ese punto de vista, la investigación debe ser un pilar importante en nuestra sociedad y que, gracias a ella, sea posible tener una mejor educación superior y, por supuesto, mejorar la salud de todos; la cual es uno de los requerimientos básicos que se puede pedir a un gestor político».

De igual forma, este equipo seguirá investigando, generando y aportando conocimiento, puesto que aún quedan muchas preguntas por responder tanto relacionadas con la COVID-19 como en otras muchas patologías donde están trabajando. «Nos queda mucho camino por recorrer en la medicina personalizada y de precisión mediante metodología nanotecnológica y proteómica», zanja Fuentes García.

MANUEL FUENTES GARCÍA / INVESTIGADOR DE LA USAL

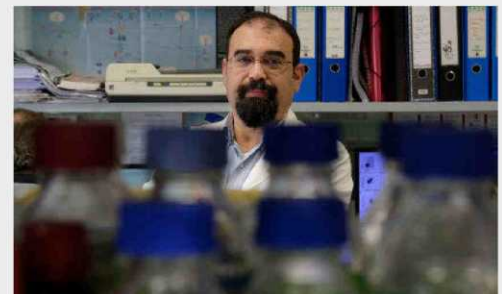
«La administración y la burocracia hacen que cada vez sea más agotador solicitar financiación»

Manuel Fuentes García, investigador de la Universidad de Salamanca (USAL), afirma que Castilla y León sí que muestra un apoyo importante desde las instituciones para promover la innovación y el desarrollo. Sin embargo, añade, los fondos siguen siendo escasos y el camino para conseguirlos cada vez es más difícil y competitivo. «La administración y la burocracia hacen que cada vez sea más agotador solicitar financiación». De hecho, tiene claro que el cuello de botella de la innovación es la financiación, un punto que aleja a España de los niveles que se alcanzan en Europa. También, a su juicio, sería interesante promover más planes de transferencia de conocimiento, con el fin de mejorar el modelo productivo.

Expone que, tanto a nivel público como privado, existen reconocimientos a las labores de investigación e innovación. En este sentido, destaca que, en la investigación científica, donde la gran mayoría de los científicos

tienen una vocación por la investigación, el mayor premio es ver reconocida su labor en aportar conocimiento que ayude en el día a día al ciudadano de a pie y que haya permitido incrementar la calidad de vida y la salud de todos. «Ese es sin duda uno de los mejores impulsos con los que contamos y que nos anima enormemente a esforzarnos en seguir avanzando».

En la actualidad, Fuentes García comenta que, ligado a este auge en el reconocimiento de las labores en investigación, aparecen noticias falsas o *fake news*. «La investigación se presta mucho a la creación de este tipo de informaciones que se hacen populares en tiempo récord, pero que, en la mayoría de los casos, no contienen información contrastada. Es importante el fomento de una educación y concienciación más firme en la investigación para que la sociedad sepa reconocer la labor que se está realizando por parte de toda la comunidad científica», concluye.



El investigador Manuel Fuentes García. ENRIQUE CARRASCAL